



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift
⑩ DE 199 23 817 A 1

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 9/52

38

②① Aktenzeichen: 199 23 817.0
②② Anmeldetag: 18. 5. 1999
④③ Offenlegungstag: 23. 11. 2000

LEDERER & KELLER
EINGANG / RECEIPT
19.09.2003

DE 199 23 817 A 1

⑦① Anmelder:
Bodmeier, Roland, Prof. Dr., 14163 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑥ Entgegenhaltungen:

US 56 37 319
EP 02 40 581 A1
WO 96 05 812 A1
CA 123 93 273

Datenbank PAJ auf EPOQ, benutzt am 10.5.00,
DPMA
München, JP 6157295A;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Kapsel mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung

⑤⑦ Beschrieben ist eine Kapsel mit kontrollierter Wirkstoff-
freigabe, umfassend ein wirkstoffhaltiges Füllgut, eine
Kapselhülle, eine Quellschicht, und eine wasserlösliche
Schicht, wobei der Wirkstoff nach einer Verzögerungs-
phase freigesetzt wird.

DE 199 23 817 A 1

Diese Erfindung beschreibt eine Kapsel mit kontrollierter Wirkstofffreigabe. Der Wirkstoff wird dabei in pulsatilem Weise, d. h. nach einer Periode ohne oder mit nur geringer Wirkstofffreisetzung freigesetzt.

Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe werden von verschiedenen Industriezweigen hergestellt. Dazu gehören vor allem die pharmazeutische und die chemische Industrie. Es ist z. B. für die Behandlung bestimmter Krankheiten oder bei bestimmten Arzneistoffen von Vorteil, den Arzneistoff in einer Depotform zu applizieren. Die Verwendung von Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe führt gewöhnlich zu einer besseren Kontrolle über die Wirkstofffreisetzung und damit des Blutspiegels, zu einer Verringerung der Anwendungsfrequenz und zu einer niedrigeren Gesamtwirkstoffdosis. Bei diesen Systemen wird der Arzneistoff entweder konstant oder in abnehmenden Konzentrationen über einen längeren Zeitraum freigesetzt.

Für bestimmte Verwendungszwecke sind Darreichungsformen mit pulsatilem Wirkstofffreisetzung von Vorteil. Dabei wird der Wirkstoff nicht konstant oder mit abnehmender Konzentration freigesetzt, sondern wird nach einer Verzögerungsphase, während der kein oder nur geringe Mengen an Wirkstoff freigesetzt werden, freigegeben. Viele Krankheiten erfordern keine konstanten, sondern variable Blutspiegel, die den zeitlichen Verläufen der Krankheiten besser angepaßt sind. Beispiele derartiger Behandlungen richten sich auf Erkrankungen, deren biologische Vorgänge Tagesrhythmen unterworfen sind, wie z. B. die Regulierung des Blutdruckes und die Chronopharmakologie des Asthmas. Weitere Beispiele wären die Behandlung zur Vorbeugung eines Myokardinfarktes oder in Zusammenhang mit einem erfolgten Myokardinfarkt, die Behandlung von arthritischen Erkrankungen, von Schlafstörungen, von Morbus Parkinson, Inkontinenz-Erkrankungen und Infektionskrankheiten.

Bei pulsatilem Arzneistoffsystemen wird der Arzneistoff eine bestimmte Zeit nach der Einnahme freigesetzt. Bei peroral applizierbaren Systemen kann z. B. bei Arzneistoffen, die höhere Blutspiegel während der Nacht oder kurz vor oder nach dem Aufwachen erfordern, eine Nachtdosierung vermieden werden. Ferner kann durch die Auswahl eines bestimmten Zeitintervalls ohne Freisetzung sichergestellt werden, daß der Wirkstoff bevorzugt in einer bestimmten Region des Gastrointestinaltraktes, z. B. des Kolons, freigesetzt wird. Auch kann die mehrfach tägliche Gabe von Arzneimitteln durch die einmalige Gabe von pulsatilem Darreichungsformen (in Kombination mit einer nicht retardierten Darreichungsform) ersetzt werden. Dies ist besonders auch für Arzneistoffe mit hohem "first-pass effect" von Interesse.

Verschiedene kapselartige Darreichungsformen mit pulsatilem Freisetzung sind bekannt. In EP 0 384 646 B1 wird ein kapselartiges, pulsationelles Abgabesystem beschrieben, bei dem eine mit Arzneistoff gefüllte wasserunlösliche Kapselhälfte mit einem Stopfen, bestehend aus einem vernetzten Hydrogel, verschlossen ist. Dieser Stopfen quillt im Kontakt mit Wasser und schiebt sich aufgrund der Volumenveränderung nach einer bestimmten Zeit aus der Kapselöffnung. Der Arzneistoff wird dann freigesetzt. Probleme dieses Systems sind die Vorfertigung eines Hydrogelstopfens und dessen exakte Platzierung in der Kapselhälfte. Eine vorzeitige Abscherung oder Abstreifen eines bereits teilweise ausgeschobenen Stopfens, z. B. durch Vermischung mit Nahrungsbestandteilen, würde zu sehr variablen Verzögerungsphasen und damit Wirkstofffreisetzungsfrequenzen führen. Ferner muß eine gute Gleitfähigkeit des Stopfens aus der Kammer gegeben sein. Auch werden nicht zugelassene Substanzen als Stop-

fenmaterialien verwendet.

In einem anderen Freigabesystem (US-A 5,387,421) wird der Stopfen durch einen in der Kapsel oder Kammer entstehenden osmotischen Druck durch Wasseraufnahme nach einer bestimmten Zeit aus der Öffnung geschoben. Der in der Kammer vorliegende Arzneistoff wird dann freigesetzt. Neben den oben bereits aufgeführten Nachteilen, können bei diesem System die den Druck erzeugenden Substanzen die maximal mögliche Dosis des Systems verringern und, im Falle von z. B. druckausübenden Gelbildnern, auch die Freisetzung negativ beeinflussen. Ferner ist die Verzögerungsphase vor der Freisetzung abhängig vom Füllgut und damit nicht wirkstoffunabhängig. Die Kapselhüllen sind unverdaulich und werden intakt ausgeschieden, dies kann zu Rückfragen der Patienten in Bezug auf die Wirksamkeit führen. Diese Einkörpersysteme können aber auch im Gastrointestinaltrakt akkumulieren und zu Nebenwirkungen führen.

Ferner gibt es auch tabletten- oder pelletartige Darreichungsformen mit pulsatilem Freisetzung, bei denen die Freisetzung nach dem Platzen eines Überzuges erfolgt. In US-A 5,229,131 wird eine tablettenartige Arzneiform beschrieben, die mit einer semipermeablen Polymerhülle umhüllt ist, die nach einer vorprogrammierten Zeit (Verzögerungsphase) platzt und dann den Wirkstoff rasch freigibt. Der Tablettenkern enthält osmotisch aktive oder viskositäts erhöhende Stoffe, die zum Platzen des Überzuges führen. US-A 4,871,549 beschreibt überzogene Pellets oder Granulate, darüber eine wirkstoffhaltige Schicht mit einem Bindemittel, diese wiederum überzogen mit einer unlöslichen, wasserpermeablen Schicht.

Der Nachteil dieser Systeme ist, daß die Verzögerungsphase vor der Wirkstofffreisetzung von den Kerneigenschaften abhängig ist und damit nicht unabhängig vom verwendeten Wirkstoff ist. Ferner kann der Wirkstoff schon vor der Freisetzung in Kontakt mit der Freisetzungsfähigkeit kommen, dies kann bei instabilen Wirkstoffen problematisch sein. Auch müssen oft hohe Hilfsstoffmengen (z. B. Füllstoffe oder Pelletkerne) eingesetzt werden, die maximal einsetzbare Arzneistoffdosis ist damit limitiert.

Vor allem können mit den oben genannten Darreichungsformen Wirkstoffe in flüssiger oder halbfester Form nicht freigesetzt werden. Dies ist z. B. für lipophile Wirkstoffe, die in gelöster Form (z. B. in flüssigen oder halbfesten Lipid- oder hydrophilen Grundlagen) von Interesse. Auch Peptid-/Protein-Oligonukleotid-Wirkstoffe können z. B. zusammen mit Penetrationsverbesserern in flüssiger Form angewendet werden (z. B. verschiedene Emulsionssysteme).

Die Aufgabe der Erfindung war daher die Entwicklung einer Darreichungsform, die viele der oben genannten Probleme vermeidet. Die Verzögerungsphase vor der Freisetzung ist wirkstoffunabhängig, Wirkstoffe in flüssiger oder halbfester Form können eingesetzt werden, die Menge an zusätzlichen Hilfsstoffen ist geringer, der Wirkstoff ist von Freisetzungs- oder biologischen Flüssigkeiten geschützt und die Darreichungsform akkumuliert nicht im Gastrointestinaltrakt.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Kapsel mit kontrollierter Wirkstofffreigabe zur Verfügung gestellt wird, umfassend ein wirkstoffhaltiges Füllgut, eine Kapselhülle, eine Quellschicht, und eine wasserunlösliche Schicht, wobei der Wirkstoff nach einer Verzögerungsphase freigesetzt wird.

Ferner wird die Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Kapselhülle als Wandmaterial wasserlösliche Materialien wie Peptide/Proteine (z. B. Gelatine), Polysaccharide (z. B. Stärke, Chitosan, Agar), Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose) oder Acrylatderivate umfaßt.

Bevorzugt ist dabei, daß die Kapselhülle eine Weich- oder Hartgelatine kapsel, oder eine Stärke- oder Hydroxypropylmethylcellulose-Kapsel ist.

Erfindungsgemäß ist, daß das wirkstoffhaltige Füllgut flüssig, halbfest oder fest ist.

Erfindungsgemäß ist, daß die Quellschicht Zerfalls(Spreng)mittel, wasserlösliche Polymere, quervernetzte Polymere, Ionenaustauscher, Zuckerderivate, Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Natrium carboxymethylcellulose, Calcium carboxymethylcellulose, quervernetzte Natrium carboxymethylcellulose), Proteine (z. B. Gelatine) Polysaccharide, Polyvinylpyrrolidon, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat, Acrylatderivate, Polyvinylacetat, Polyacrylsäure, Polyethylenglycol, Ionenaustauscherharze (z. B. Amberlite), Salze, Brausesalze, Zucker und Zuckerderivate (z. B. Saccharose, Sorbit) oder deren Kombinationen umfaßt.

Erfindungsgemäß ist, daß die Kapselhülle und die Quellschicht eine Schicht bilden.

Erfindungsgemäß ist, daß die wasserunlösliche Schicht Polymere wie Cellulosederivate (z. B. Ethylcellulose Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatpropionat), Acrylatderivate (z. B. Eudragite), bioabbaubare Polymere (z. B. Polylactide, Polylactid-glycolid) oder Lipide (z. B. Fette, Wachse, Glyceride) umfaßt.

Erfindungsgemäß ist, daß die wasserunlösliche Schicht weitere Hilfsstoffe, z. B. wasserlösliche Polymere (z. B. Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, PEG's), Weichmacher, Pigmente, Antiklebstoffe, oder Farbstoffe umfaßt.

Bevorzugt ist, daß die wasserunlösliche Schicht Ethylcellulose und ein wasserlösliches Polymer umfaßt.

Bevorzugt ist ferner, daß die wasserunlösliche Schicht Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose umfaßt.

Erfindungsgemäß ist, daß die Darreichungsform magensaftresistent ist.

Erfindungsgemäß ist, daß die Darreichungsform eine Initialdosis enthält, die auf die Kapsel aufgetragen ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel, umfassend eine erfindungsgemäße Kapsel.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wurde als mit einer überzogenen kapselartigen Darreichungsform erreicht. Dabei wird z. B. das wirkstoffhaltige flüssige, halbfeste oder feste Füllgut in eine Weich- oder Hartgelatine kapsel gefüllt. Diese Kapsel wird dann zuerst mit einer Quellschicht und dann noch mit einer wasserunlöslichen Hülle überzogen. In Kontakt mit wäßrigen Flüssigkeiten diffundiert Wasser durch die wasserunlösliche Hülle, es kommt zum Quellen der Quellschicht und, nach einer Verzögerungsphase, zum Öffnen der wasserunlöslichen Hülle. Nachdem das wäßrige Milieu das wirkstoffhaltige Füllgut erreicht hat, kann der Wirkstoff freigesetzt werden. Das Öffnen der Hülle beinhaltet z. B. ein Aufplatzen des Überzuges (Mikro- oder Makrorisse).

Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist eine Reihe von Vorteilen auf. Vor allem können auch Wirkstoffe in flüssiger oder halbfester Form eingesetzt werden. Die Verzögerungsphase vor der Freisetzung ist wirkstoffunabhängig, die Menge an zusätzlichen Hilfsstoffen ist geringer und der Wirkstoff ist von Freisetzungs- oder biologischen Flüssigkeiten geschützt. Ferner zerfällt die Darreichungsform im Gastrointestinaltrakt und wird nicht unverändert ausgeschieden oder kann auch nicht akkumulieren wie die oben beschriebenen kapselartigen Darreichungsformen.

Die Kapselhüllen können in einer Vielzahl von Formen und Größen verwendet oder aus unterschiedlichen Materialien hergestellt werden. Dazu zählen vor allem die in Arz-

neimitteln häufig verwendeten Weich- und Hartgelatine kapseln. Es können auch Weich- oder Hartkapseln aus anderen Materialien verwendet werden. Zu den Kapselmaterialien zählen z. B. Peptide/Proteine, Polysaccharide (z. B. Stärke, Chitosan, Agar), Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose) oder Acrylatderivate. Neben diesen Polymeren kann die Kapselhülle weitere, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe enthalten (z. B. Weichmacher). Die Herstellung der Kapseln kann durch dem Fachmann bekannte Verfahren, z. B. dem Eintauch- oder "rotary-die"-Verfahren erfolgen.

Das Füllgut der Kapsel (Kapselinhalt) enthält den Wirkstoff und, falls erforderlich, verschiedene Hilfsstoffe. Das Füllgut kann fest, halbfest oder flüssig sein. Ein besonderer Vorteil dieser Darreichungsform im Vergleich zu anderen pulsatischen Darreichungsformen ist die Möglichkeit, den Wirkstoff auch in flüssiger oder halbfester Form zu verabreichen. Der Wirkstoff oder der wie weiter unten beschriebene verarbeitete Wirkstoff (z. B. retardiert) kann in einer Flüssigkeit gelöst und/oder dispergiert werden und dann in flüssiger Form in die Kapsel abgefüllt werden. Lipophile Wirkstoffe können z. B. in flüssige oder halbfeste Lipidgrundlagen oder hydrophile Grundlagen (z. B. PEG's) eingearbeitet werden. Das feste Füllgut kann in Pulver- oder Granulatform vorliegen oder auch in Form kleiner Tabletten oder Pellets oder rasch zerfallender Matrixsysteme. Das Füllgut kann neben dem Wirkstoff auch flüssige und/oder feste Hilfsstoffe erhalten. Dazu zählen z. B. Zerfallsmittel, Benetzungsmittel, Fließregulierungsmittel und Füllstoffe. Auch ein Brausesatz kann zum schnelleren Zerfall des Kapselinhalts verwendet werden.

Der Wirkstoff kann innerhalb der Kapsel auch in retardierter Form vorliegen. Der Wirkstoff kann z. B. in Pellets (Matrix der Reservoirpellets), Granulaten, Mikropartikel (z. B. Mikrosphären oder Mikrokapseln) oder kolloidale Teilchen (z. B. Nanopartikel, Liposomen) eingearbeitet sein und dann in die Kapsel abgefüllt werden. Nach der Verzögerungsphase kann der Wirkstoff dann mit unterschiedlichen Profilen freigesetzt werden.

Falls erforderlich, kann die Wirkstoffauflösung durch bekannte galenische Verfahren verbessert werden (z. B. Auflösen in einem geeigneten Lösungsmittel, Einbettung in Trägermaterialien, Verringerung der Teilchengröße durch physikalische oder chemische Verfahren - auch Nanoteilchen, Nanokristalle, Verkapselung in kolloidale Trägerteilchen, wie z. B. Liposomen, Lipid- oder Polymernanopartikel) und der Wirkstoff in dieser Form dem Füllgut beigegeben oder eingearbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können zur Verabreichung einer Vielzahl von Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen verwendet werden. Mögliche Arzneistoffe sind in dem Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie "Arzneimittelwirkungen" von E. Mutschler, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH aufgeführt.

Auf die befüllte Kapsel wird eine Quellschicht aufgebracht. Quellung ist ein weitgreifender Begriff, z. B. kommt es unter Wasseraufnahme zu einer Volumenvergrößerung. Die Quellschicht kann verschiedene Materialien beinhalten. Dazu zählen z. B. gebräuchliche Zerfalls(Spreng)mittel, wasserlösliche Polymere, quervernetzte Polymere, Ionenaustauscher, Zuckerderivate. Beispiele umfassen Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Natrium carboxymethylcellulose, Calcium carboxymethylcellulose, quervernetzte Natrium carboxymethylcellulose), Proteine (z. B. Gelatine) Polysaccharide, Polyvinylpyrrolidon, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat, Acrylatderivate, Polyvinylacetat, Polyacrylsäure, Polyethylen-

glycol, Ionenaustauscherharze (z. B. Amberlite), Salze, Brausesalze, Zucker und Zuckerderivate (z. B. Saccharose, Sorbit) oder deren Kombinationen.

Die Quellschicht kann weitere Hilfsstoffe enthalten (z. B. Weichmacher, Bindemittel oder die Quellung der Quellstoffe beeinflussende Stoffe wie Tenside oder lipophile Substanzen) und kann durch verschiedene Verfahren auf die Kapsel aufgebracht werden, z. B. durch Aufsprüh-, Eintauch-, Laminat- oder Extrusionsverfahren. Beim Aufsprüh- oder Eintauchverfahren werden die Substanzen in einer Flüssigkeit (wässrig oder organisch) gelöst oder suspendiert, auf die Kapsel durch Aufsprühen oder Eintauchen aufgebracht und getrocknet.

Die Quellschicht und die Kapselhülle können auch eine Schicht bilden, wenn die Quellkraft der Kapselhülle bei gegebenen Überzug mit einer wasserunlöslichen Schicht ausreichend ist.

Auf die mit einer Quellschicht überzogenen Kapseln wird eine wasserunlösliche, aber wasserpermeable Schicht aufgebracht.

Als Trägermaterialien werden dabei Polymere oder Lipide (z. B. Fette, Wachse, Glyceride) verwendet. Zu den Polymeren zählen z. B. Cellulosederivate (Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatpropionat) und Acrylatderivate (z. B. Eudragite). Das Polymer kann auch aus der Gruppe der bioabbaubaren Polymeren ausgewählt werden (z. B. Polylactide, Polylactid-glycolid). Die Polymere müssen die entsprechenden Permeabilitäts- und mechanischen Eigenschaften besitzen.

Die wasserunlösliche Schicht kann weitere Hilfsstoffe enthalten, z. B. wasserlösliche Polymere (z. B. Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, PEG's), die vor allem zur Permeabilitätssteuerung eingesetzt werden, Weichmacher, Pigmente, Antiklebstoffe, Farbstoffe etc. Sie kann durch verschiedene Verfahren auf die Kapsel aufgebracht werden, z. B. durch Aufsprüh-, Eintauch-, Laminat- oder Extrusionsverfahren. Wasserunlösliche Polymere können z. B. in Form von organischen Polymerlösungen oder wässrigen Polymerdispersionen aufgesprüht werden.

Nach Kontakt mit wässrigen Flüssigkeiten kommt es zur Flüssigkeitsaufnahme und nach einer bestimmten Zeit zur Öffnung der wasserunlöslichen Schicht. Die Länge der Verzögerungsphase kann in erster Linie durch die Zusammensetzung und Dicke der wasserunlöslichen Schicht und der Quellschicht bestimmt werden. Eine dünnere und permeablere wasserunlösliche Schicht führt z. B. zu kürzeren Verzögerungsphasen.

Ein besonderer Vorteil von Kapseln mit Quellschicht im Vergleich zu Kapseln ohne Quellschicht ist die bessere Reproduzierbarkeit in der zeitlichen Länge der Verzögerungsphase. Die Reproduzierbarkeit ist vor allem bei zweiteiligen Kapseln (z. B. Hartgelatine-kapseln) häufig ungenügend. Auch erlaubt das Vorhandensein einer Quellschicht die Verwendung einer dickeren wasserunlöslicheren Schicht zur Erzielung gleicher Verzögerungsphasen wie Kapseln ohne Quellschicht mit einer dünneren wasserunlöslichen Schicht, dadurch wird das System unempfindlicher gegenüber kleinen Variationen in der Schichtdicke.

Meist wird eine pulsatile Freisetzung in der Literatur durch eine Verzögerungsphase mit keiner oder nur sehr geringer Freisetzung und durch eine anschließende Phase mit rascher Freisetzung, also ein Freisetzungsprofil mit großer Steilheit, beschrieben. In der vorliegenden Erfindung, kann die Freisetzung nach Öffnung der Hülle mit unterschiedlicher Steilheit erfolgen, sie ist also nicht auf eine rasche Freisetzung limitiert.

Die mit einer Quellschicht und einer wasserunlöslichen Schicht überzogene Kapsel kann noch mit einer magensaft-

resistente Schicht überzogen werden. Die Wasseraufnahme im Magen ist dann reduziert/eliminiert und das System wird erst nach Auflösen der magensaftresistenten Schicht aktiviert. Dadurch kann die variable Magenpassagezeit "neutralisiert" werden, die Darreichungsform kann dann den Wirkstoff in bestimmten Darmregionen freisetzen, da die Darmpassage geringere Variationen in der Passagezeit in den einzelnen Darmabschnitten aufweist. Als magensaftresistente Materialien können die üblicherweise verwendeten Polymere, z. B. Acrylate (Eudragit L oder S), Cellulosederivate (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat), und Polyvinylacetatphthalat eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß können auch mehrere Darreichungsformen mit unterschiedlichen Verzögerungsphasen kombiniert werden und zusammen appliziert werden. Zusammen mit einer nicht retardierten Darreichungsform kann damit durch einmalige Gabe Äquivalenz zur mehrmaligen Gabe nichtretardierter Darreichungsformen erreicht werden. Die Anzahl der Dosierungen wird reduziert und damit die Arzneimittelsicherheit erhöht.

Alternativ zu einer separaten nicht retardierten Darreichungsform kann der nicht retardierte Anteil der Gesamtdosis (Initialdosis) auch auf die mit einer Quellschicht und wasserunlöslichen Schicht überzogenen Kapsel aufgetragen werden.

Neben Einkörperkapseln kann eine erfindungsgemäße Darreichungsform auch aus mehreren oder vielen kleineren Kapseln (multipartikuläre Darreichungsform) bestehen, die z. B. in eine Hartgelatine-kapsel verpackt werden. Beim Einsatz mehrerer kleinerer Kapseln können diese entweder annähernd gleiche oder auch unterschiedliche Verzögerungsphasen besitzen.

Zur Erzielung unterschiedlicher Freisetzungsprofile kann der Wirkstoff teilweise auch in die einzelnen Schichten (wasserunlösliche Schicht, Quellschicht, Kapselhülle) eingearbeitet werden.

Außer Arzneistoffen kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch für andere Verwendungszwecke, z. B. im Lebensmittelbereich (u. a. Vitamine, Mineralstoffe) eingesetzt werden.

Beispiele für die in dieser Erfindung verwendbaren Hilfsstoffe, Füllgüter und Verfahren können neben der Fachliteratur auch in entsprechenden Lehrbüchern (z. B. Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Band 1-3, Marcel Dekker; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger; Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag; Pharmazeutische Technologie, Fischer-Verlag; Die Kapsel; APV Paperback, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker; Pharmaceutical Coating Technology, Taylor & Francis) gefunden werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung

Beispiel 1

Weichgelatine-kapseln, enthaltend eine Wirkstoff-Suspension (50 mg Methylenblau in Mittelkettigen Triglyceriden), wurden in einem Trommelcoater zuerst mit der Quellschicht (Hydroxypropylmethylcellulose-Methocel E5) und dann mit Eudragit RS und Eudragit RL im Verhältnis 80 : 20 unter Zusatz von Acetyltributylcitrat entsprechend 20% w/w sowie Talkum entsprechend 35% w/w zu dieser Mischung, gelöst in einer Ethanol-Wasser-Mischung mit einem Ethanol-Gehalt entsprechend 85 Vol.%, als wasserunlösliche Schicht durch Aufsprühen aufgetragen.

Die Verzögerungszeiten wurden durch das Auftreten einer Blaufärbung des Freisetzungsmediums und durch das Aufplatzen der wasserunlöslichen Schicht (450 ml Phosphatpuffer pH 7,4, 37 °C in einem Kunststoffgefäß) angezeigt. Die Versuche wurden bei 80 rpm in einem temperierten Schüttelinkubator durchgeführt.

Die Verzögerungszeiten der Darreichungsformen betrugen 4,7 h, 8,0 h, und 15,0 h bei Gewichtszuwächsen der Kapseln mit der wasserunlöslichen Schicht von 1,9%, 4,2%, und 9,6%. Die Verzögerungszeiten nehmen also mit zunehmender Schichtdicke der wasserunlöslichen Schicht zu.

Beispiel 2

Die gleichen Weichgelatine-Kapseln wie in Beispiel 1 wurden mit einer Mischung aus Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose im Verhältnis 4 : 1 unter Zusatz von Triethylcitrat entsprechend 20% w/w dieser Mischung, gelöst in einer Ethanol-Wasser-Mischung mit einem Ethanol-Gehalt entsprechend 70 Vol.%, als wasserunlösliche Schicht durch Aufsprühen aufgetragen, entsprechend einem Gewichtszuwachs zwischen 2,7%, 5,2% und 6,8%. Die Verzögerungszeiten der Darreichungsformen betrugen entsprechend 9,0 h, 15,7 h und 22,7 h.

Beispiel 3

Wie Beispiel 2, nur wurde vor der wasserunlöslichen Schicht noch eine Quellschicht aus einer Mischung aus AcDiSol und Kollidon 30 im Verhältnis 3 : 1 aufgetragen.

Die Verzögerungszeiten der Darreichungsformen betrugen 4,0 h, 6,5 h, und 20,5 h bei Gewichtszuwächsen der Kapseln mit der wasserunlöslichen Schicht von 2,1%, 4,4% und 8,0%. Die Verzögerungszeiten nahmen durch die zusätzliche Quellschicht ab.

Beispiel 4

wie Beispiel 3, nur wurde als wasserunlösliche Schicht eine Mischung aus Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) im Verhältnis 3 : 2 unter Zusatz von Triethylcitrat entsprechend 20% w/w zu dieser Mischung aufgebracht.

Die Verzögerungszeiten der Darreichungsformen betrugen 1,3 h, 5,3 h, 6,3 h und 9,7 h bei Gewichtszuwächsen der Kapseln mit der wasserunlöslichen Schicht von 1,9%, 4,8%, 8,6% und 11,2%. Die wasserunlösliche Schicht wurde durch den höheren Anteil an der wasserlöslichen HPMC permeabler, die Verzögerungszeiten damit kürzer. Hierbei wurde auch eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Daten erhalten.

Patentansprüche

1. Kapsel mit kontrollierter Wirkstofffreigabe, umfassend ein wirkstoffhaltiges Füllgut, eine Kapselhülle, eine Quellschicht, und eine wasserunlösliche Schicht, wobei der Wirkstoff nach einer Verzögerungsphase freigesetzt wird.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle als Wandmaterial wasserlösliche Materialien wie Peptide/Proteine (z. B. Gelatine), Polysaccharide (z. B. Stärke, Chitosan, Agar), Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose) oder Acrylatderivate umfaßt.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle eine Weich- oder Hartgelatinekapsel, oder eine Stärke- oder Hydroxypropylmethylcellulose-Kapsel ist.

4. Darreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das wirkstoffhaltige Füllgut flüssig, halbfest oder fest ist.

5. Darreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Quellschicht Zerfalls(Spreng)mittel, wasserlösliche Polymere, quervernetzte Polymere, Ionenaustauscher, Zuckerderivate, Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Natrium carboxymethylcellulose, Calcium carboxymethylcellulose, quervernetzte Natrium carboxymethylcellulose), Proteine (z. B. Gelatine) Polysaccharide, Polyvinylpyrrolidon, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat, Acrylatderivate, Polyvinylacetat, Polyacrylsäure, Polyethylenglycol, Ionenaustauscherharze (z. B. Amberlite), Salze, Brausesalze, Zucker und Zuckerderivate (z. B. Saccharose, Sorbit) oder deren Kombinationen umfaßt.

6. Darreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselhülle und die Quellschicht eine Schicht bilden.

7. Darreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlösliche Schicht Polymere wie Cellulosederivate (z. B. Ethylcellulose Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatpropionat), Acrylatderivate (z. B. Eudragite), bioabbaubare Polymere (z. B. Polylactide, Polylactid-glycolid) oder Lipide (z. B. Fette, Wachse, Glyceride) umfaßt.

8. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlösliche Schicht weitere Hilfsstoffe, z. B. wasserlösliche Polymere (z. B. Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, PEG's), Weichmacher, Pigmente, Antiklebstoffe, oder Farbstoffe umfaßt.

9. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlösliche Schicht Ethylcellulose und ein wasserlösliches Polymer enthält.

10. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlösliche Schicht Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose enthält.

11. Darreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie magensaftresistent ist.

12. Darreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Initialdosis enthält, die auf die Kapsel aufgetragen ist.

13. Arzneimittel, umfassend eine Kapsel gemäß einem der voranstehenden Ansprüche.

- Leerseite -